

47

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

REC'D 21 FEB 2001

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Annehmers oder Anwalts E 0398 WO	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/03527	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/11/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 19/11/1998

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
G02B21/00

Annehmer

LEICA MICROSYSTEMS HEIDELBERG GMBH et al.

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Annehmer gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I Grundlage des Berichts
- II Priorität
- III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 13/05/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 16.02.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Artelsmair, G Tel. Nr. +49 89 2399 8989



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/03527

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1,2,4-17 ursprüngliche Fassung

3 eingegangen am 26/08/2000 mit Schreiben vom 24/08/2000

Patentansprüche, Nr.:

1-15 eingegangen am 26/08/2000 mit Schreiben vom 24/08/2000

Zeichnungen, Blätter:

1.2 ursprüngliche Fassung

- 2. Hinsichtlich der Sprache:** Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/03527

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-15
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen **siehe Beiblatt**

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

1 Zu Punkt V:

- 1.1 Die Anmeldung zielt auf ein verfahren zur softwareunterstützten, dialoggesteuerten Einstellung der Systemparameter eines konfokalen Laserscanmikroskops. Ein derartiges Verfahren ist beispielsweise aus D6 bekannt. Dabei werden Objekt-, und Systemparameter, sowie "Problemstellungen" eingegeben, woraufhin das System Parametereinstellungen ermittelt die automatisch oder durch den Benutzer eingestellt werden (siehe insbesondere Seite 5, vierter Absatz, Seite 6, dritter Absatz und Seite 14, Zeile 14 bis Seite 15, Zeile 8).

Der Gegenstand des Anspruch 1 ist damit nicht neu.

Der Gegenstand des Anspruch 1 ist auch gegenüber D1, D3, D4 oder D5 nicht neu.

- 1.2 Die abhängigen Ansprüche enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit bzw. erforderliche Tätigkeit erfüllen, da sie lediglich die verschiedene Parameter definieren, die bei der Verwendung des Mikroskops eingestellt werden.

2 Zu Punkt VIII:

- 2.1 Die Neuformulierung der neuen Ansprüche, durch Kombination mehrerer alter Ansprüche, führt teilweise zu Ungereimtheiten. So ist beispielsweise nicht klar, was die in Anspruch 2 genannten "nachfolgenden Parameter" sein sollen. Anders formuliert: Was in Anspruch 2 ist Subjekt und was ist Objekt? In Anspruch 5 scheinen die Artikel verloren gegangen zu sein.
- 2.2 Auf der neuen Seite 3 fehlen die ersten vier Zeilen der alten Beschreibungsseite 3.

Systemparameter eines vorzugsweise konfokalen Laserscanmikroskops anzugeben, wobei die Einstellung der Systemparameter über einen Steuercomputer erfolgt. Mit diesem Verfahren soll eine sichere und dabei reproduzierbare Einstellung des Laserscanmikroskops möglich sein, und zwar 5 unter Berücksichtigung vorgebbarer System-/Objektparameter.

Das erfindungsgemäße Verfahren löst die voranstehende Aufgabe durch die Merkmale des Patentanspruches 1. Danach ist das Verfahren zur Einstellung der Systemparameter eines vorzugsweise konfokalen Laserscanmikroskops gekennzeichnet durch eine Benutzerführung im Dialog, wobei dem Benutzer auf 10 Eingabe mindestens eines Objektparameters und/oder mindestens eines ggf. auswählbaren Systemparameters Einstellungen der übrigen Systemparameter vorgeschlagen werden und/oder die übrigen Systemparameter automatisch eingestellt werden.

Erfindungsgemäß ist erkannt worden, dass eine Reduzierung der zur optimalen 15 Einstellung erforderlichen Zeit nur dann – sinnvoll und dabei reproduzierbar – möglich ist, wenn eine Benutzerführung im Dialog auf der Grundlage der physikalischen Zusammenhänge bzw. der Formeln aus dem Anhang erfolgt. Mit anderen Worten verfügt der Steuercomputer über eine entsprechende Software, die im Dialog eine Benutzerführung generiert. Auf Eingabe mindestens eines 20 Objektparameters und/oder gegebenenfalls eines auswählbaren Systemparameters werden dem Benutzer Einstellungen der übrigen Systemparameter vorgeschlagen. Nach Auswahl oder – ebenfalls wahlweise – automatisch werden die übrigen Systemparameter unter Zugrundelegung des softwaremäßigen Vorschlags eingestellt. Dabei ist wesentlich, dass im Dialog 25 grundsätzlich eine quasi optimale Einstellung der Systemparameter vorgeschlagen wird. Je nach Auswahl eines einzelnen Systemparameters oder mehrerer Systemparameter werden die anderen Systemparameter auf die getätigte Auswahl angepasst und erfolgt im Rahmen der Vorgabe bzw. der Vorgaben eine weiterreichende Optimierung. Gleiches gilt hinsichtlich der 30 Objektparameter.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Einstellung der Systemparameter eines konfokalen Laserscanmikroskops, wobei die Einstellung der Systemparameter über einen Steuercomputer erfolgt,

5 **gekennzeichnet durch** die folgenden Schritte:

- Darstellen einer Benutzerführung im Dialog mit den Benutzer,
- Eingeben mindestens eines Objektparimeters, mindestens eines auswählbaren Systemparameters durch den Benutzer, mindestens einer definierbaren, die Bildaufnahme betreffenden, Problemstellung ,
- Vorschlagen von, die Bildaufnahme betreffenden, übrigen Systemparametern, Optimierungspfaden und Aufnahmestrategien,
- Auswählen eines Vorschlags durch den Benutzer, und
- 15 automatisches Einstellen der Systemparameter einer ausgewählten Systemeinstellung oder Aufnahmestrategie.

10

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Eingeben mindestens eines der nachfolgenden Parameter, die aufzunehmende Objektdimension, den aufzunehmenden Objektbereich, die Anzahl der optischen Schnitte, . die aufzunehmende Objekteigenschaft und die Nachweismethode bestimmt.

15

20

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Nachweismethode alternativ um die Anwendung eines Fluoreszenzverfahrens und eines Reflexionsverfahrens handelt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass der Schritt des Vorschlages die Verwendung eines geeigneten
Objektivs mit möglichst hoher numerischer Apertur zur Erzielung
maximaler Auflösung betrifft, dass den Benutzer die mit dem ausgewählten
Objektiv maximal erzielbare Auflösung, und dass die unter Zugrundelegung
bestimmter und bereits eingestellter Systemparameter aktuelle Auflösung
mitgeteilt wird, und dass dem Benutzer die Anzahl der Pixel pro Bildebene
vorgeschlagen wird
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass zu bestimmende Objekteigenschaft zur Ermittlung der optimalen
Bestrahlungsstärke dient, dass optimale Bestrahlungsstärke dem Benutzer
vorgeschlagen wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass zur Einstellung eines Detektionspinhole-Durchmessers dem Benutzer
ein optimierter Wert vorgeschlagen wird, bei dem die Auflösung der
Bildaufnahme bei noch brauchbarem Signal-zu-Rausch-Verhältnis der
Bildaufnahme maximal ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass das Darstellen der Benutzerführung bei Auswahl mindestens eines
Systemparameters alle diejenigen Systemparameter für den Benutzer
dargestellt werden, die durch die Auswahl beeinflusst werden und
ebenfalls dem Benutzer mitgeteilt wird, wie unter Zugrundelegung der
Auswahl eines Systemparameters eine Bildaufnahme mit bestmöglicher
Qualität realisierbar ist.

8. Verfahren nach Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet**, dass mindestens ein für die Anwendung wichtiges Kriterium zu dessen Optimierung vorgebbar ist und dass aufgrund dieser Vorgabe die weiteren Systemparameter im Dialog vorgeschlagen und/oder automatisch eingestellt werden.
5
9. Verfahren nach Anspruch 8 **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei dem vorgegebenen Kriterium um das zu erzielende Signal-zu-Rausch-Verhältnis handelt.
10. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass mittels der Benutzerführung Hilfestellungen oder Lösungen für vorgegebene Problemsituationen angeboten werden.
10
11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei den Problemsituationen um die Probleme:
 - „die Probe bleicht zu stark (bei Fluoreszenzobjekten)“ und/oder
 - „die Bilddaten sind verrauscht“ und/oder
 - „die Meßzeit ist zu lange“ und/oder
 - „die Auflösung ist zu gering“
15handelt.
12. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die zumindest teilweise voneinander abhängigen Systemparameter mittels Algorithmus bestimmt werden.
20
13. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Systemparameter unter Berücksichtigung der Vorgaben aus einem in einer Datenbank abgelegten Expertensystem abgerufen werden.

14. Verfahren nach Anspruch 1, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass die Systemparameter unter Berücksichtigung der Vorgaben unter Verwendung von Fuzzy-Logic ermittelt und nach Auswahl oder automatisch eingestellt werden.
- 5 15. Verfahren nach Anspruch 1, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass das Darstellen einer Benutzerführung für den Benutzer ein aktivierbares und führendes Lernprogramm zur optimalen - vorzugsweise objekt- und/oder problemspezifischen - Systemeinstellung und/oder Aufnahmestrategie umfasst.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

LEICA MICROSYSTEMS HOLDINGS GMBH

Konzernstelle Patente + Marken

Postfach 20 20

D-35530 Wetzlar

ALLEMAGNE

Leica Wetzlar

Eing.: 20. Feb. 2001 *

Konzernstelle Patente + Marken

Int. Prelim. Exam. Report
PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)	16.02.2001
----------------------------------	------------

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

E 0398 WO

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/03527	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 05/11/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19/11/1998
--	--	--

Anmelder

LEICA MICROSYSTEMS HEIDELBERG GMBH et al.

- Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
- Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
- Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.
- ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der Internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Maier, E

Tel. +49 89 2399-2230



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts E 0398 WO	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/03527	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 05/11/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 19/11/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G02B21/00		
Anmelder LEICA MICROSYSTEMS HEIDELBERG GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
- I Grundlage des Berichts
II Priorität
III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
VI Bestimmte angeführte Unterlagen
VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 13/05/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 16.02.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Artelsmair, G Tel. Nr. +49 89 2399 8989
	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/03527

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1,2,4-17 ursprüngliche Fassung

3 eingegangen am 26/08/2000 mit Schreiben vom 24/08/2000

Patentansprüche, Nr.:

1-15 eingegangen am 26/08/2000 mit Schreiben vom 24/08/2000

Zeichnungen, Blätter:

1,2 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht werden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/03527

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
 Ansprüche, Nr.:
 Zeichnungen, Blatt:

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche	1
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche	1-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche	1-15

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

1 Zu Punkt V:

- 1.1 Die Anmeldung zielt auf ein verfahren zur softwareunterstützten, dialoggesteuerten Einstellung der Systemparameter eines konfokalen Laserscannmikroskops. Ein derartiges Verfahren ist beispielsweise aus D6 bekannt. Dabei werden Objekt-, und Systemparameter, sowie "Problemstellungen" eingegeben, woraufhin das System Parametereinstellungen ermittelt die automatisch oder durch den Benutzer eingestellt werden (siehe insbesondere Seite 5, vierter Absatz, Seite 6, dritter Absatz und Seite 14, Zeile 14 bis Seite 15, Zeile 8).

Der Gegenstand des Anspruch 1 ist damit nicht neu.

Der Gegenstand des Anspruch 1 ist auch gegenüber D1, D3, D4 oder D5 nicht neu.

- 1.2 Die abhängigen Ansprüche enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit bzw. erforderische Tätigkeit erfüllen, da sie lediglich die verschiedene Parameter definieren, die bei der Verwendung des Mikroskops eingestellt werden.

2 Zu Punkt VIII:

- 2.1 Die Neuformulierung der neuen Ansprüche, durch Kombination mehrerer alter Ansprüche, führt teilweise zu Ungereimtheiten. So ist beispielsweise nicht klar, was die in Anspruch 2 genannten "nachfolgenden Parameter" sein sollen. Anders formuliert: Was in Anspruch 2 ist Subjekt und was ist Objekt? In Anspruch 5 scheinen die Artikel verloren gegangen zu sein.
- 2.2 Auf der neuen Seite 3 fehlen die ersten vier Zeilen der alten Beschreibungsseite 3.

Systemparameter eines vorzugsweise konfokalen Laserscanmikroskops anzugeben, wobei die Einstellung der Systemparameter über einen Steuercomputer erfolgt. Mit diesem Verfahren soll eine sichere und dabei reproduzierbare Einstellung des Laserscanmikroskops möglich sein, und zwar unter Berücksichtigung vorgebbarer System-/Objektparameter.

Das erfindungsgemäße Verfahren löst die voranstehende Aufgabe durch die Merkmale des Patentanspruches 1. Danach ist das Verfahren zur Einstellung der Systemparameter eines vorzugsweise konfokalen Laserscanmikroskops gekennzeichnet durch eine Benutzerführung im Dialog, wobei dem Benutzer auf 10 Eingabe mindestens eines Objektparameters und/oder mindestens eines ggf. auswählbaren Systemparameters Einstellungen der übrigen Systemparameter vorgeschlagen werden und/oder die übrigen Systemparameter automatisch eingestellt werden.

Erfindungsgemäß ist erkannt worden, dass eine Reduzierung der zur optimalen 15 Einstellung erforderlichen Zeit nur dann – sinnvoll und dabei reproduzierbar – möglich ist, wenn eine Benutzerführung im Dialog auf der Grundlage der physikalischen Zusammenhänge bzw. der Formeln aus dem Anhang erfolgt. Mit anderen Worten verfügt der Steuercomputer über eine entsprechende Software, die im Dialog eine Benutzerführung generiert. Auf Eingabe mindestens eines 20 Objektparameters und/oder gegebenenfalls eines auswählbaren Systemparameters werden dem Benutzer Einstellungen der übrigen Systemparameter vorgeschlagen. Nach Auswahl oder – ebenfalls wahlweise – automatisch werden die übrigen Systemparameter unter Zugrundelegung des softwaremäßigen Vorschlags eingestellt. Dabei ist wesentlich, dass im Dialog 25 grundsätzlich eine quasi optimale Einstellung der Systemparameter vorgeschlagen wird. Je nach Auswahl eines einzelnen Systemparameters oder mehrerer Systemparameter werden die anderen Systemparameter auf die getätigte Auswahl angepasst und erfolgt im Rahmen der Vorgabe bzw. der Vorgaben eine weiterreichende Optimierung. Gleiches gilt hinsichtlich der 30 Objektparameter.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Einstellung der Systemparameter eines konfokalen Laserscanmikroskops, wobei die Einstellung der Systemparameter über einen Steuercomputer erfolgt,

5 **gekennzeichnet durch** die folgenden Schritte:

- Darstellen einer Benutzerführung im Dialog mit den Benutzer,
- Eingeben mindestens eines Objektparimeters, mindestens eines auswählbaren Systemparameters durch den Benutzer, mindestens einer definierbaren, die Bildaufnahme betreffenden, Problemstellung ,
- Vorschlagen von, die Bildaufnahme betreffenden, übrigen Systemparametern, Optimierungspfaden und Aufnahmestrategien,
- Auswählen eines Vorschlags durch den Benutzer, und
- 15 automatisches Einstellen der Systemparameter einer ausgewählten Systemeinstellung oder Aufnahmestrategie.

10

15

20

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Eingeben mindestens eines der nachfolgenden Parameter, die aufzunehmende Objektdimension, den aufzunehmenden Objektbereich, die Anzahl der optischen Schnitte, .. die aufzunehmende Objekteigenschaft und die Nachweismethode bestimmt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei der Nachweismethode alternativ um die Anwendung eines Fluoreszenzverfahrens und eines Reflexionsverfahrens handelt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Schritt des Vorschlages die Verwendung eines geeigneten Objektivs mit möglichst hoher numerischer Apertur zur Erzielung maximaler Auflösung betrifft, dass den Benutzer die mit dem ausgewählten Objektiv maximal erzielbare Auflösung, und dass die unter Zugrundelegung bestimmter und bereits eingestellter Systemparameter aktuelle Auflösung mitgeteilt wird, und dass dem Benutzer die Anzahl der Pixel pro Bildebene vorgeschlagen wird
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass zu bestimmende Objekteigenschaft zur Ermittlung der optimalen Bestrahlungsstärke dient, dass optimale Bestrahlungsstärke dem Benutzer vorgeschlagen wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Einstellung eines Detektionspinhole-Durchmessers dem Benutzer ein optimierter Wert vorgeschlagen wird, bei dem die Auflösung der Bildaufnahme bei noch brauchbarem Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Bildaufnahme maximal ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Darstellen der Benutzerführung bei Auswahl mindestens eines Systemparameters alle diejenigen Systemparameter für den Benutzer dargestellt werden, die durch die Auswahl beeinflusst werden und ebenfalls dem Benutzer mitgeteilt wird, wie unter Zugrundelegung der Auswahl eines Systemparameters eine Bildaufnahme mit bestmöglichlicher Qualität realisierbar ist.

8. Verfahren nach Anspruch 1 **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**,
dass mindestens ein für die Anwendung wichtiges Kriterium zu dessen
Optimierung vorgebbar ist und dass aufgrund dieser Vorgabe die weiteren
Systemparameter im Dialog vorgeschlagen und/oder automatisch
eingestellt werden.
5
9. Verfahren nach Anspruch 8 **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**,
dass es sich bei dem vorgegebenen Kriterium um das zu erzielende
Signal-zu-Rausch-Verhältnis handelt.
10. Verfahren nach Anspruch 1, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**,
dass mittels der Benutzerführung Hilfestellungen oder Lösungen für
vorgegebene Problemsituationen angeboten werden.
10
11. Verfahren nach Anspruch 10, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**,
dass es sich bei den Problemsituationen um die Probleme:
 - „die Probe bleicht zu stark (bei Fluoreszenzobjekten)“ und/oder
 - „die Bilddaten sind verrauscht“ und/oder
 - „die Meßzeit ist zu lange“ und/oder
 - „die Auflösung ist zu gering“
handelt.
15
12. Verfahren nach Anspruch 1, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**,
dass die zumindest teilweise voneinander abhängigen Systemparameter
mittels Algorithmus bestimmt werden.
20
13. Verfahren nach Anspruch 1, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**,
dass die Systemparameter unter Berücksichtigung der Vorgaben aus
einem in einer Datenbank abgelegten Expertensystem abgerufen werden.

14. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Systemparameter unter Berücksichtigung der Vorgaben unter Verwendung von Fuzzy-Logic ermittelt und nach Auswahl oder automatisch eingestellt werden.
- 5 15. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Darstellen einer Benutzerführung für den Benutzer ein aktivierbares und führendes Lernprogramm zur optimalen - vorzugsweise objekt- und/oder problemspezifischen - Systemeinstellung und/oder Aufnahmestrategie umfasst.



PCT

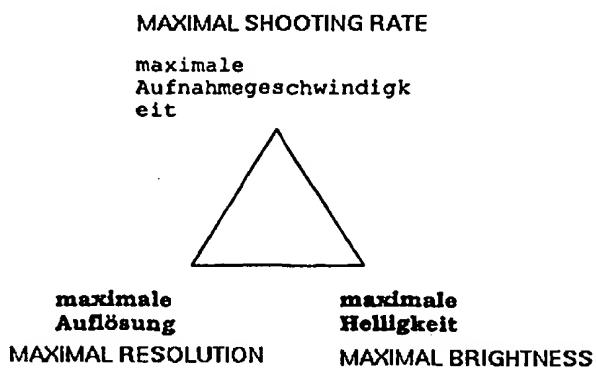
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : G02B 21/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/31576
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juni 2000 (02.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/DE99/03527		
(22) Internationales Anmeldedatum:	5. November 1999 (05.11.99)		
(30) Prioritätsdaten: 198 53 407.8	19. November 1998 (19.11.98)	DE	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): LEICA MICROSYSTEMS HEIDELBERG GMBH [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 518, D-69120 Heidelberg (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): ENGELHARDT, Johann [DE/DE]; Schiessmauerweg 6, D-76669 Bad Schönborn (DE). SCHREIBER, Frank [DE/DE]; Hölderlinstrasse 16, D-65779 Kelkheim (DE).			

(54) Title: METHOD FOR ADJUSTING THE SYSTEM PARAMETERS OF A LASER SCANNING MICROSCOPE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR EINSTELLUNG DER SYSTEMPARAMETER EINES LASERSCANMIKROSKOPS



(57) Abstract

The present invention relates to a method for adjusting the system parameters of a confocal laser-scanning microscope, wherein the adjustment of the system parameters is carried out using a control computer. The purpose of this invention is to provide a simplified and safer handling of the microscope. To this end, this method is characterised in that the user is guided by a dialog in which, when inputting at least one object parameter and/or at least one system parameter, said user is proposed adjustments for the other system parameters and/or the other system parameters are automatically adjusted.

Verfahren zur Einstellung der Systemparameter eines Laserscanmikroskops

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Einstellung der Systemparameter eines vorzugsweise konfokalen Laserscanmikroskops, wobei die Einstellung der Systemparameter über einen Steuercomputer erfolgt.

- Die Erfindung bezieht sich auf den Bereich der Laserscanmikroskopie, insbesondere auf den Bereich der konfokalen Laserscanmikroskopie. Laserscanmikroskope sind seit Jahren aus der Praxis bekannt. Lediglich beispielhaft wird hierzu auf die DE 196 54 211 A1 verwiesen. Konfokale Laserscanmikroskope erfordern vom Anwender hinreichende Kenntnis über die Bedienung eines solchen Laserscanmikroskops, nämlich zur Einstellung der voneinander abhängigen und oftmals auch einander entgegenwirkenden bzw. einander ausschließenden Systemparameter. Dazu gehören der Pinholeldurchmesser, die Hochspannung des Photomultiplier (PMT), die Laserleistung, etc. Zur optimalen Einstellung der Systemparameter, insbesondere unter Berücksichtigung objektspezifischer Eigenschaften, muss der Benutzer auf seine Erfahrungen mit dem Umgang solcher Laserscanmikroskope zurückgreifen. Jedenfalls ist es für einen Benutzer bislang kaum möglich gewesen, optimale Aufnahmegergebnisse ohne umfassende einschlägige Erfahrung erzielen zu können.

Insbesondere im Hinblick auf die quantitative konfokale Laserscanmikroskopie ist eine Beurteilung der aufgenommenen Bilddaten bzgl. der Datenqualität ein wichtiges Kriterium. Qualitätsmerkmal der Datenaufnahme kann beispielsweise das Signal-Rausch-Verhältnis oder die erzielte Auflösung sein. Daher ist eine

optimale Daten-Aufnahmestrategie Voraussetzung für die erfolgreiche quantitative konfokale Laserscanmikroskopie in der breiten Anwendung.

Aufgrund der voranstehend genannten Komplexität bei der Einstellung konfokaler Laserscanmikroskope werden die Betriebs- bzw. Systemparameter bei

5 Laserscanmikroskopen von zahlreichen Benutzern nicht optimal eingestellt. Vor allem die Unkenntnis der teilweise sehr komplizierten Zusammenhänge verschiedener optischer und elektronischer Randparameter eines konfokalen Laserscanmikroskops sind die Ursache für eine bislang unzureichende Bedienung. Erfolgt die Einstellung eines solchen Laserscanmikroskops aber nicht

10 optimal, so lässt sich eine Bildaufnahme nur mit reduzierter Bildqualität oder einer viel zu langen Einstellungsprozedur vor der eigentlichen Bildaufnahme vornehmen. Eine zu lange Einstellungsphase vor der eigentlichen Bildaufnahme reduziert jedoch die Effizienz eines solchen Mikroskops und führt meist zu einem übermäßigen Verschleiß der Laserlichtquelle und/oder der mit dem Laserlicht

15 beaufschlagten Lichtleitfasern sowie möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der Probe.

Die bislang aus der Praxis bekannten Laserscanmikroskope sind insbesondere auch beim Einlernen neuer Benutzer problematisch, da stets Anweisungen und Hilfestellungen erfahrener Benutzer erforderlich sind. Jedenfalls ist es bislang

20 schwierig, die optimale Nutzung eines Laserscanmikroskops autodidaktisch zu erlernen. Vielmehr ist bei bisherigen Laserscanmikroskopen eine äußerst lange Einlernphase mit der Hilfestellung erfahrener Benutzer zwingend erforderlich.

Ein weiteres Problem aus der bisherigen Praxis ist darin zu sehen, dass zahlreiche Fluoreszenzobjekte mit sehr langen Einstellungsphasen ausbleichen.

25 Da jedoch lange Einstellungsphasen meist nicht auszuschließen sind, ist die Anwendung der aus der Praxis bislang bekannten Laserscanmikroskope insbesondere bei biologischen Proben eingeschränkt und insoweit

problembehaftet. Grundsätzlich gilt es daher, die Zeitdauer zur optimalen Einstellung ganz erheblich zu reduzieren.

- Angesichts der voranstehend genannten Probleme liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Einstellung der Systemparameter eines vorzugsweise konfokalen Laserscanmikroskops anzugeben, wobei die Einstellung der Systemparameter über einen Steuercomputer erfolgt. Mit diesem Verfahren soll eine sichere und dabei reproduzierbare Einstellung des Laserscanmikroskops möglich sein, und zwar unter Berücksichtigung vorgebbarer System-/Objektparameter.
- Das erfindungsgemäße Verfahren löst die voranstehende Aufgabe durch die Merkmale des Patentanspruches 1. Danach ist das Verfahren zur Einstellung der Systemparameter eines vorzugsweise konfokalen Laserscanmikroskops gekennzeichnet durch eine Benutzerführung im Dialog, wobei dem Benutzer auf Eingabe mindestens eines Objektparameters und/oder mindestens eines ggf. auswählbaren Systemparameters Einstellungen der übrigen Systemparameter vorgeschlagen werden und/oder die übrigen Systemparameter automatisch eingestellt werden.
- Erfindungsgemäß ist erkannt worden, dass eine Reduzierung der zur optimalen Einstellung erforderlichen Zeit nur dann – sinnvoll und dabei reproduzierbar – möglich ist, wenn eine Benutzerführung im Dialog auf der Grundlage der physikalischen Zusammenhänge bzw. der Formeln aus dem Anhang erfolgt. Mit anderen Worten verfügt der Steuercomputer über eine entsprechende Software, die im Dialog eine Benutzerführung generiert. Auf Eingabe mindestens eines Objektparameters und/oder gegebenenfalls eines auswählbaren Systemparameters werden dem Benutzer Einstellungen der übrigen Systemparameter vorgeschlagen. Nach Auswahl oder – ebenfalls wahlweise – automatisch werden die übrigen Systemparameter unter Zugrundelegung des softwaremäßigen Vorschlags eingestellt. Dabei ist wesentlich, dass im Dialog

grundsätzlich eine quasi optimale Einstellung der Systemparameter vorgeschlagen wird. Je nach Auswahl eines einzelnen Systemparameters oder mehrerer Systemparameter werden die anderen Systemparameter auf die getätigte Auswahl angepasst und erfolgt im Rahmen der Vorgabe bzw. der 5 Vorgaben eine weiterreichende Optimierung. Gleches gilt hinsichtlich der Objektparameter.

In vorteilhafter Weise umfasst das erfindungsgemäße Verfahren die Möglichkeit, wonach auf Eingabe mindestens eines Objektparameters und/oder eines gegebenenfalls auswählbaren Systemparameters und/oder mindestens einer 10 definierbaren Problemstellung betreffend die Bildaufnahme und/oder betreffend das aufzunehmende Objekt Optimierungspfade zur Systemeinstellung und/oder Aufnahmestrategien vorgeschlagen werden. Insoweit umfasst die Benutzerführung ein quasi intelligentes System bzw. eine entsprechende Datenbank, die nach Vorgabe einzelner Objekt-/Systemparameter oder nach 15 Vorgabe einer spezifischen Problemstellung Optimierungspfade zur Systemeinstellung bzw. Aufnahmestrategien vorschlägt. Der Benutzer kann dann unter Zugrundelegung seiner Vorgaben eine für seinen Bedarf optimale Aufnahmestrategie auswählen.

Die vorgebbaren Systemparameter einer ausgewählten Systemeinstellung oder 20 Aufnahmestrategie können – wahlweise – automatisch über die Benutzerführung eingestellt werden, und zwar vorzugsweise nach einer vom Benutzer einzugebenden Bestätigung. Eine Sicherheitsabfrage kann dabei vorgesehen sein.

Im Dialog lassen sich zahlreiche Objekt-/Systemparameter (vor-)auswählen. 25 Dazu gehören beispielsweise die aufzunehmende Objektdimension, der aufzunehmende Objektbereich, die Anzahl der optischen Schnitte in bzw. durch ein Objekt, die aufzunehmende Objekteigenschaft, die Nachweismethode, etc. Bei den in Frage kommenden Nachweismethoden kann es sich um die

Anwendung des Fluoreszenzverfahrens und des Reflexionsverfahrens handeln. An dieser Stelle sei angemerkt, dass die Vorgabe der voranstehend genannten Parameter mittels freier Eingabe oder per Auswahl aus einem vorgegebenen und gegebenenfalls vom Benutzer erweiterbaren Menü erfolgen kann.

- 5 Des weiteren ist es möglich, dass im Dialog die die Vorrichtung betreffenden Parameter auswählbar bzw. vorgebbar sind. So könnte die Verwendung eines geeigneten Objektivs mit möglichst hoher numerischer Apertur zur Erzielung maximaler Auflösung vorgeschlagen werden, und zwar unter Zugrundelegung bereits ausgewählter System-/Objektparameter. Außerdem könnte im Dialog die 10 mit dem ausgewählten Objektiv maximal erzielbare Auflösung mitgeteilt werden. Unter Zugrundelegung bereits ausgewählter bzw. ermittelter und gegebenenfalls bereits eingestellter Systemparameter könnte die aktuell erreichbare Auflösung mitgeteilt werden, um nämlich überprüfen zu können, ob diese Auflösung unter Zugrundelegung der vorgegebenen Systemparameter auch tatsächlich ausreicht.
- 15 Insoweit könnte die Benutzerführung alternative Voreinstellungen vorschlagen, nämlich zum Erreichen einer höheren Auflösung.

Ebenso ist es denkbar, dass im Dialog die Anzahl der Pixel pro Bildebene vorgeschlagen wird.

- Die im Dialog einzugebende oder auszuwählende Objekteigenschaft dient zur 20 Ermittlung der optimalen Bestrahlungsstärke, die ebenfalls im Dialog zur Einstellung vorgeschlagen wird. Die optimale Bestrahlungsstärke bzw. Laserleistung – ebenfalls unter Zugrundelegung vorgebbarer System-/Objektdaten – wird ebenfalls im Dialog vorgeschlagen. Des weiteren ist es denkbar, dass die optimale Bestrahlungsstärke bzw. Laserleistung 25 automatisch – gegebenenfalls nach Freigabe durch den Benutzer – eingestellt wird.

- Zur Einstellung des Detektionspinhole-Durchmessers wird im Dialog ein optimaler Wert vorgeschlagen, bei dem die Auflösung der Bildaufnahme bei noch brauchbarem Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Bildaufnahme maximal ist.
- Ebenso ist es denkbar, dass zur Einstellung des Detektionspinhole-
- 5 Durchmessers ein optimaler Wert im Dialog vorgeschlagen wird, bei dem das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Bildaufnahme bei noch brauchbarer Auflösung der Bildaufnahme maximal ist.
- Wie bereits zuvor erwähnt, bietet die in erfindungsgemäßer Weise vorgesehene Benutzerführung ganz erhebliche Vorteile und Erleichterungen. So in weiter
- 10 vorteilhafter Weise auch dahingehend, dass bei Vorgabe oder Veränderung mindestens eines Systemparameters im Dialog all diejenigen Systemparameter mitgeteilt werden, die durch die Vorgabe oder Veränderung beeinflusst werden. Mittels der Benutzerführung kann im Dialog mitgeteilt werden, wie unter
- Zugrundelegung der Vorgabe oder Veränderung von Parametern eine
- 15 Bildaufnahme mit bestmöglicher Bildqualität realisierbar ist. Insoweit lassen sich vom Benutzer verschiedene Optimierungspfade auswählen, und zwar unter Zugrundelegung vorgegebener Objekt-/Systemparameter und unter
- Zugrundelegung geänderter Objekt-/Systemparameter.
- In ganz besonders vorteilhafter Weise, insbesondere im Hinblick auf besondere
- 20 Aufnahmetechniken bzw. im Hinblick auf bestimmte Applikationen, ist es von ganz besonderem Vorteil, wenn mindestens ein für die Aufnahme bzw.
- Applikation wichtiges Kriterium zu dessen Optimierung vorgebbar ist. Aufgrund dieser Vorgabe werden dann im Rahmen der Benutzerführung die weiteren
- 25 Systemparameter im Dialog vorgeschlagen und/oder – möglicherweise nach Abfrage und benutzerseitiger Bestätigung – automatisch eingestellt. Bei dem vorgegebenen Kriterium könnte es sich beispielsweise um das zu erzielende Signal-zu-Rausch-Verhältnis handeln. Die Vorgabe anderer Kriterien ist ebenso möglich, wobei eine Anpassung der übrigen Systemparameter – darauf hin – stattfindet.

Mittels Benutzerführung könnten im Dialog Hilfestellungen oder Lösungen für vorgegebene Problemsituationen angeboten werden. Bei den Problemsituationen könnte es sich um unterschiedliche Problemfälle handeln, so beispielsweise um den Problemfall, wonach die Probe (bei Fluoreszenzobjekten) zu stark bleicht,

5 wonach die Bilddaten zu „verrauscht“ sind, wonach die Messzeit zu lange ist oder wonach die Auflösung der Bildaufnahme zu gering ist. Entsprechend dieser Problemsituation werden im Dialog Hilfestellungen bzw. Lösungen angeboten, die vom Benutzer unter Zugrundelegung voreingestellter Systemparameter auswählbar sind. Unter Zugrundelegung der im Dialog gelieferten Hilfestellungen

10 ist die Optimierung - im Dialog - möglich.

Ebenso ist es denkbar, dass zumindest teilweise voneinander abhängige oder einander entgegenwirkende Systemparameter mittels Algorithmus bzw. anhand entsprechender Gleichungen bestimmt werden. Dabei kann es sich um Gleichungen gemäß Anhang handeln.

15 Des weiteren ist es denkbar, dass die Systemparameter unter Berücksichtigung sich gegenseitig ausschließender Eigenschaften bzw. Einstellungen im Dialog vorschlagen und nach Auswahl sowie gegebenenfalls nach Bestätigung automatisch eingestellt werden. Diese sich gegenseitig beeinflussenden oder gar ausschließenden Eigenschaften sind in Figur 1 im Sinne eines

20 „Qualitätsdreiecks“ dargestellt. Bei den sich gegenseitig ausschließenden bzw. einander entgegenwirkenden Faktoren handelt es sich um die maximale Auflösung, maximale Helligkeit und maximale Aufnahmegeschwindigkeit.

In besonders vorteilhafter Weise werden die Systemparameter unter Berücksichtigung der Vorgaben aus einem in der Datenbank abgelegten

25 Expertensystem abgerufen, wobei dieses Expertensystem einerseits Erfahrungswerte und andererseits Algorithmen unter Berücksichtigung des Qualitätsdreiecks umfassen kann. Des weiteren ist es denkbar, dass die Systemparameter unter Berücksichtigung der Vorgaben unter Verwendung von

Fuzzy-Logic ermittelt und nach Auswahl oder automatisch – gegebenenfalls nach Bestätigung durch den Benutzer – eingestellt werden, wobei Maßnahmen nach Fuzzy-Logic dem Expertensystem einverleibt sein können.

- Die Benutzerführung könnte des weiteren derart ausgelegt sein, dass bei
- 5 Vorgabe und/oder Änderung mindestens eines Systemparameters im Dialog mitgeteilt wird, dass und bejahendenfalls inwiefern die Bildaufnahme im Hinblick auf eine Eigenschaft der Bildaufnahme, so beispielsweise im Hinblick auf die Auflösung, das Sampling, etc. beeinflußt wird. Insoweit handelt es sich um ein „weitsichtiges“ System zur Benutzerführung, wonach nämlich Auswirkungen in
 - 10 Bezug auf die Qualität mitgeteilt werden. Des weiteren ist es von Vorteil, wenn dem Benutzer vor, während und nach der Bildaufnahme eine Information hinsichtlich der Qualität der zu erzielenden Bildaufnahme vermittelt wird, um nämlich überprüfen zu können, ob die Bildqualität unter Zugrundelegung einerseits der ausgewählten und andererseits der vom System vorgegebenen
 - 15 Systemparameter ausreicht.

- Die vom Benutzer eingestellten bzw. veränderten Aufnahme- bzw. Systemparameter könnten vom Aufnahmeprogramm analysiert werden. Falls ein oder mehrere Systemparameter vom Benutzer „falsch“ eingestellt wurden, kann das Programm automatisch und in Eigeninitiative den Benutzer in einen Dialog führen, mit dem Ziel, eine optimale Systemeinstellung wiederherzustellen. Hierzu müßte ein „Qualitäts-Dämon-Modul“ des Programms während der Benutzung laufend die aktuellen Systemparameter analysieren und bei nicht-optimaler Einstellung das Dialog-Modul automatisch aufrufen.

- Schließlich könnte die Benutzerführung in ganz besonders vorteilhafter Weise, insbesondere zur Einführung neuer Benutzer, ein Lernprogramm im Dialog führen, wonach der Benutzer zu optimalen Aufnahmestrategien angeleitet wird, und zwar unter Zugrundelegung objekt- oder problemspezifischer Systemeinstellungen. Das im Dialog geführte Lernprogramm könnte auch als

Trainingsprogramm für bereits erfahrene Benutzer ausgelegt sein, um nämlich die Arbeitsqualität der mit dem Fluoreszenzmikroskop arbeitenden Benutzer steigern zu können.

- Gemäß Fig. 1 schließen sich drei Merkmale bei der konfokalen Laserscanmikroskopie gegenseitig aus, nämlich die maximale Aufnahmegeschwindigkeit, die maximale Auflösung und die maximale Helligkeit. Will ein Benutzer beispielsweise eine hohe Ortsauflösung erreichen, so ist ein langes Scannen erforderlich. Das so erhaltene Signal ist meist stark reduziert. Ebenso verhält es sich mit den anderen Größen, die in Fig. 1 im Rahmen des dortigen „Qualitätsdreiecks“ dargestellt sind.

Bei der konfokalen Laserscanmikroskopie ist der Benutzer einer entsprechenden Vorrichtung grundsätzlich mit den folgenden Problemstellungen konfrontiert:

- die Probe bleicht bei Fluoreszenzobjekten zu stark,
– die Bilddaten sind „verrauscht“,
15 – die Meßzeit ist zu lang und
– die Auflösung der Bildaufnahme ist zu gering.

Durch Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird dem Benutzer eine Benutzerführung bzw. ein Computer-Dialog an die Hand gegeben, wonach je nach konkreter Anwendung eine optimale Systemeinstellung möglich ist und 20 entsprechende Aufnahmestrategien vorgeschlagen werden und vom Benutzer auswählbar sind. Jedenfalls kann bei der Optimierung das in Fig. 1 gezeigte „Qualitätsdreieck“ einbezogen werden.

Des weiteren werden dem Benutzer mit dem erfindungsgemäßen Verfahren Hilfsmittel zur Hand gegeben, die es ihm ermöglichen, in Form einer 25 computergestützten Benutzerführung für alle nur denkbaren Problemstellungen, insbesondere für die vier vorgenannten häufigsten Problemstellungen,

- Lösungsvorschläge zu erhalten, und zwar auch unter Zugrundelegung auswählbarer Voreinstellungen. Sofern der Benutzerführung ein Expertensystem einverleibt ist, kann der Benutzer auf Erfahrungswerte verschiedenster mikroskopischer Anwendungen und Fragestellungen zurückgreifen. Dabei ist es 5 wiederum denkbar, ein lernfähiges System zu realisieren, d.h. eine sich mit jeder positiv beschiedenen Bildaufnahme – automatisch oder nach ausdrücklicher Bestätigung seitens des Benutzers – erweiternde Datei. Verfahren wie „Fuzzy-Logic“ können implementiert werden, woraus sich die Systemeinstellungen weiter optimieren lassen.
- 10 Hinsichtlich des Verfahrensablaufs und einer dort stattfindenden Optimierung wird unter Bezugnahme auf die voranstehenden Ausführungen auf Fig. 2 verwiesen.
- Zur Verdeutlichung der beanspruchten Lehre sei nachfolgend ein konkretes Ausführungsbeispiel erläutert. Danach wird sich auf die bei bekannten Systemen 15 zur Verfügung stehenden Einstellungsmöglichkeiten beschränkt. Die verwendete Probe ist ein mit Fluorescein gefärbter Drosophila Embryo. Dessen Abmessungen betragen lateral ca. 200 µm und axial ca. 100 µm. Die maximale Dichte ρ der Farbstoffmoleküle und die Eigenschaften des verwendeten Farbstoffs, wie die Bleichrate Λ , die Lebensdauer des angeregten Singulett- bzw. 20 Tripletzustandes τ_S bzw. τ_T , die Wahrscheinlichkeit W_T für den Übergang in den Tripletzustand, der Wirkungsquerschnitt σ sowie die Emissions- und Anregungswellenlänge λ_{Em} und λ_{Ex} , sind hinreichend genau bekannt:

λ_{Em}	=	520 nm	λ_{Ex}	=	490 nm
τ_T	=	10^{-6} s	τ_S	=	$4,5 \cdot 10^{-9}$ s
Λ	=	$3 \cdot 10^{-5}$	W_T	=	0,03
ρ	=	$200 \mu\text{m}^{-3}$	σ	=	$3,06 \cdot 10^{-16} \text{ cm}^2$

Um die optimale Anpassung des Systems an die zu untersuchende Probe und an die Benutzerforderungen zu gewährleisten, werden folgende Verfahrensschritte realisiert:

1. Wahl des zu verwendenden Objektivs. Dieses folgt direkt aus den Abmessungen der zu untersuchenden Probe. Aus der minimalen lateralen Auflösung folgt die einzustellende Pixelzahl pro Bildebene.
2. Bestimmung der optimalen Bestrahlungsstärke im Fokus aus der Aufnahmezeit und den Eigenschaften der Fluoreszenzmoleküle.
- 10 3. Berechnung der einzustellenden Laserleistung aus der Fokusfläche und der optimalen Bestrahlungsstärke im Fokus.
4. Bestimmung des Detektionspinhole-Radius als Kompromiss zwischen erwarteter Auflösung und erwartetem Signal-Rausch-Verhältnis im Bild. Die Zahl der optischen Schnitte folgt aus der axialen Auflösung.
- 15 5. Anpassung der Photomultiplier-Spannung an das zu erwartende Signal-Rausch-Verhältnis im Bild.

Für das konkrete Beispiel ergeben sich folgende Informationen:

1. Der maximale Abbildungsmassstab des Objektivs sollte 50 (10 mm / 200 μm) nicht überschreiten und dessen Arbeitsabstand sollte in der Größenordnung der Probendicke (0,1 mm) liegen. Die numerische Apertur (NA) ist unter diesen Nebenbedingungen maximal zu wählen. Man findet folgendes Objektiv:

$$M = 40, \quad WD = 80 \mu\text{m}, \quad NA = 1,0.$$

Die laterale Auflösung des Mikroskops liegt mit dem gewählten Objektiv und unter Berücksichtigung der angegebenen Emissionswellenlänge der Fluoreszenzmoleküle zwischen 210 nm und 320 nm. Der genaue Wert ist abhängig vom eingestellten Pinhole-Radius. Unter Beachtung des Nyquist-Theorems beträgt die Zahl der pro Zeile aufzunehmenden Pixel n_l :

$$n_l = \frac{2}{r_{\text{res}}} \cdot 200 \text{ [mm]}$$

und liegt somit zwischen 1920 und 1260. Beim verwendeten System kann die Pixelzahl im Bild auf die Werte 256^2 , 512^2 oder 1024^2 eingestellt werden. Im gegebenen Beispiel ist die maximale Pixelzahl von 1024^2 zu wählen. Da diese Zahl unterhalb der nach Nyquist berechneten Werte liegt, kann es sein, dass Artefakte im Bild auftreten. Ist dies der Fall, muss entweder das Scanfeld mit Hilfe des Zooms verkleinert werden, oder ein Objektiv mit kleinerer numerischer Apertur verwendet werden.

2. Die Aufnahmezeit pro Pixel ergibt sich aus der Aufnahmezeit pro Bildebene und der Zahl der Pixel pro Bildebene. Es ist zu beachten, dass durch das Rücksetzen des Scanspiegels nach jeder Bildzeile nur ca. die Hälfte der Aufnahmezeit zur Detektion genutzt wird. Bei einer Aufnahmezeit pro Bildebene von ca. 2 Sekunden erhält man für die Aufnahmezeit pro Pixel ca. 1 μs ; die für das Bleichen entscheidende Bestrahlungszeit pro Pixel beträgt ca. 2 μs .

Die Berechnung der optimalen Bestrahlungsstärke ergibt sich wie folgt:

$$E_s = \frac{1}{\sigma \cdot \tau_s} \approx 7,3 \cdot 10^{23} \frac{\text{Photonen}}{\text{cm}^2 \cdot \text{s}}$$

bzw.

$$E_T = \frac{1}{\sigma \cdot (\tau_s + W_T \cdot \tau_T)} \approx 9,5 \cdot 10^{22} \frac{\text{Photonen}}{\text{cm}^2 \cdot \text{s}}$$

Für den Fall, dass Triplettzustände vernachlässigt werden können, ergibt sich im konkreten Beispiel eine um Faktor 8 größere optimale Bestrahlungsstärke E_S . Die Vernachlässigung ist im Allgemeinen dann gerechtfertigt, wenn die Detektionszeit pro Pixel kleiner als die Lebensdauer des Triplettzustandes ist.

5 Liegt die Detektionszeit in der Größenordnung der Lebensdauer des Triplettzustandes, wie im vorliegenden Beispiel, sollte deren Existenz bei der Berechnung der optimalen Bestrahlungsstärke berücksichtigt werden.

Es ist zu beachten, dass beide Werte auf der Erkenntnis beruhen, dass das beste Signal-Rausch-Verhältnis im Bild erreicht wird, wenn die Emissionsrate gleich der Anregungsrate der Fluoreszenzmoleküle ist. Grundsätzlich nähert sich das System diesem Gleichgewicht exponentiell an. Die Berechnung von E_S ignoriert die Existenz der Triplettzustände und macht die Annahme eines Gleichgewichts zwischen angeregtem Singulett- und Grundzustand. Die Berechnung von E_T geht von einem sofortigen Erreichen des Gleichgewichts zwischen allen drei Zuständen aus. Um während der gesamten Bestrahlungszeit ein Gleichgewicht zwischen Anregungs- und Emissionsrate zu erhalten, müsste die Bestrahlungsstärke in dieser Zeit exponentiell von E_S nach E_T streben. Beide Werte stellen also in jedem Fall eine mehr oder weniger gute Näherung dar.

20 3. Bei der benutzten Wellenlänge von 488 nm haben die Photonen eine Energie von ca. $4 \cdot 10^{-19}$ J. Die Fokusfläche $F_{\text{Fokus}} = \pi \cdot r_{\text{Airy}}^2$ beträgt ca. $2,8 \cdot 10^{-13}$ m². Damit erhält man einen Strahlungsfluß Φ von:

$$\Phi = h\nu \cdot E_T \cdot F_{\text{Fokus}} \approx 100 \mu\text{W}.$$

25 Da nur ca. 10% des eingekoppelten Strahlungsflusses in den Fokus des Objektivs gelangen, ist die Laserleistung auf ca. 1 mW einzustellen. Für den Fall, dass Triplettzustände vernachlässigt werden können - also bei kürzeren

Aufnahmezeiten - ergibt sich für Fluorescein eine einzustellende Laserleistung von ca. 8 mW.

4. Die Zahl der benötigten optischen Schnitte erhält man aus der Dicke der Probe, dem axialen Auflösungsvermögen und dem Nyquist-Theorem. Da eine Einstellung des Detektions-Pinholes über 8 optische Einheiten zu einer schlechten Bildqualität führt, liegt die axiale Auflösung zwischen 0,6 µm und 1,8 µm. Die Zahl der optischen Schnitte liegt damit unter Ausnutzung des gesamten Arbeitsabstandes zwischen 270 und 90. Da nur mit einem einzigen Kanal detektiert wird, liegt die Größe des aufgenommenen Datensatzes damit zwischen 270 und 90 Megabyte. Evtl. kann die Zahl der optischen Schnitte an dieser Stelle auch praktisch durch den Arbeitsspeicher des Systems begrenzt sein.

Im allgemeinen strebt der Anwender nach dem maximalen axialen Auflösungsvermögen. Das Signal-Rausch-Verhältnis soll dabei eine bestimmte Schwelle nicht unterschreiten.

Bei einem eingestellten Detektionspinhole-Radius von ca. 2 optischen Einheiten erreicht das Mikroskop nahezu das maximale axiale Auflösungsvermögen. Das laterale Auflösungsvermögen beträgt ca. 260 nm.

Aus der axialen Auflösung z_{res} , der Dicke der Probe und dem Nyquist-Theorem erhält man die Zahl der aufzunehmenden Schnitte n_z :

$$n_z = \frac{2}{z_{\text{res}}} \cdot 80 \text{ mm} = 270.$$

Aus der axialen Auflösung und der lateralen Auflösung erhält man unter der Annahme eines ellipsoid-förmigen Fokus das detektierte Pixelvolumen V_{Pixel} :

$$V_{\text{Pixel}} = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot z_{\text{res}} \cdot r_{\text{res}}^2 \approx 0,17 \text{ mm}^{-3}.$$

Die maximale Dichte ρ der Fluoreszenzmoleküle beträgt 200 Moleküle pro μm^3 . Damit beträgt die Zahl der Moleküle im Fokus N_{Fokus} :

$$N_{\text{Fokus}} = \rho \cdot V_{\text{Pixel}} \approx 34.$$

- 5 Bei optimal eingestellter Bestrahlungsstärke ist die Emissionsrate E_m gleich der Anregungsrate. Das heißt, im dynamischen Gleichgewicht befinden sich die eine Hälfte der Moleküle im Grundzustand und die andere im angeregten Zustand. Im vorliegenden Beispiel sind Triplettzustände nicht vernachlässigbar. Die Emissionsrate pro Molekül beträgt damit:

$$10 \quad E_m = \frac{1}{2 \cdot (\tau_s + W_T \cdot \tau_T)} \approx 15 \text{ ms}^{-1}.$$

- Bei einer Detektionszeit von 1 μs werden damit pro Pixel ca. 510 Photonen emittiert. Da das System beim verwendeten Objektiv nur ca. 1% aller emittierten Photonen detektiert, erhält man für die detektierte Signalhöhe einen Wert von ca. 5 Photonen pro Pixel. Dies entspricht einem Signal-Rausch-15 Verhältnis (S/N) von ca.:

$$S/N \approx 2,3.$$

- Liegt dieser Wert unterhalb der vom Anwender vorgegebenen Schwelle, muss auf Auflösung verzichtet werden. Damit steigt das detektierte Pixelvolumen und somit die Zahl der detektierten Photonen pro Pixel. Außerdem nimmt die Zahl der aufzunehmenden Schichten ab, was zu einem geringeren Ausbleichen der Probe führt.

Verzichtet man nicht zugunsten eines besseren Signal-Rausch-Verhältnisses auf Auflösung, bleibt die Zahl der optischen Schnitte bei 270. Das bedeutet, dass die gesamte Probenfläche 270 mal für die Zeit von 2 μs der oben

berechneten Bestrahlungsstärke ausgesetzt ist. Der Anteil der danach noch nicht gebleichten Moleküle n/n_0 beträgt:

$$\frac{n}{n_0} = \exp\left(-\Lambda \cdot \frac{270 \cdot 2\mu s}{2 \cdot (\tau_s + W_T \cdot \tau_T)}\right) \approx 0,8.$$

Da die Möglichkeit der Erhöhung der Aufnahmezeit mit der Zunahme der Bildschritte im benutzten System nicht vorgesehen und technisch schwer zu realisieren ist, bewirkt das Ausbleichen der Probe, dass die Helligkeit der zuletzt aufgenommenen Schichten ca. 80% der zuerst aufgenommenen Schichten beträgt. Das Signal-Rausch-Verhältnis wird auf ca. 2 reduziert.

5 5. Wird auch dieses Signal-Rausch-Verhältnis vom Anwender akzeptiert, ist nur
10 noch die Photomultiplier-Spannung an die maximal zu erwartende Signalhöhe von ca. 5 Photonen pro Pixel anzupassen. Für die gegebene Aufnahmezeit pro Pixel ergibt sich eine Photomultiplier-Spannung von ca. 720 V.

15 Es ist zu bemerken, dass die verwendete Probe eine verhältnismäßig hohe Dichte an Fluoreszenzmolekülen aufweist. In der Praxis kann es vorkommen, dass Proben mit weniger als 10 Molekülen pro μm^3 betrachtet werden. Um ausreichende Aufnahmegerüalitäten zu erzielen, muss in solchen Fällen über mehrere Messungen gemittelt werden.

20 Die Lebensdauer des Triplettzustandes kann durch die Anwesenheit von z.B. Sauerstoff reduziert werden, oder liegt bei vielen Farbstoffen schon im isolierten Zustand unter der des Fluorescein-Triplettzustandes. Im vorliegenden Beispiel bewirkt eine Verkürzung der Lebensdauer der Triplettzustände eine Erhöhung der optimalen Bestrahlungsstärke, höhere Emissionsraten und damit auch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis im Bild. Allerdings wird die Probe während der Aufnahme aufgrund der höheren Strahlenbelastung stärker ausgebleicht.

Das Spektrum der Bleichraten ist bei den unterschiedlichen Farbstoffen sehr weit gefächert - abhängig von der Umgebung der Moleküle - und kann bei festen Präparaten durch Anti-Bleichmittel um ein Vielfaches reduziert werden. Die Bleichrate von Fluorescein stellt einen typischen mittleren Wert dar.

- 5 Abschließend sei ganz besonders hervorgehoben, dass die voranstehend genannten Verfahrensschritte und Ausführungsbeispiele bevorzugte Ausgestaltungen darstellen, die erfindungsgemäße Lehre jedoch nicht auf diese Ausführungen des beanspruchten Verfahrens einschränken. Sämtliche Verfahrensschritte lassen sich unter Bezugnahme auf die gemäß
10 Patentanspruch 1 beanspruchte Lehre auch in isolierter Form anwenden, und zwar unabhängig von den übrigen Patentansprüchen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Einstellung der Systemparameter eines vorzugsweise konfokalen Laserscanmikroskops, wobei die Einstellung der Systemparameter über einen Steuercomputer erfolgt,
5 **gekennzeichnet durch** eine Benutzerführung im Dialog, wobei dem Benutzer auf Eingabe mindestens eines Objektparimeters und/oder mindestens eines ggf. auswählbaren Systemparameters Einstellungen der übrigen Systemparameter vorgeschlagen werden und/oder die übrigen Systemparameter automatisch eingestellt werden.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass auf Eingabe mindestens eines Objektparimeters und/oder mindestens eines ggf. auswählbaren Systemparameters und/oder mindestens einer definierbaren Problemstellung betreffend die Bildaufnahme und/oder betreffend das aufzunehmende Objekt
15 Optimierungspfade zur Systemeinstellung und/oder Aufnahmestrategien vorgeschlagen werden.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Systemparameter einer ausgewählten Systemeinstellung oder Aufnahmestrategie automatisch eingestellt werden.
- 20 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Dialog die aufzunehmende Objektdimension eingegeben oder ausgewählt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Dialog der aufzunehmende Objektbereich eingegeben oder ausgewählt wird.
 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Dialog die Anzahl der optischen Schnitte eingegeben oder ausgewählt wird.
 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Dialog die aufzunehmende Objekteigenschaft eingegeben oder ausgewählt wird.
- 10 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Dialog die Nachweismethode eingegeben oder ausgewählt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei der Nachweismethode um die Anwendung des Fluoreszenzverfahrens handelt.
- 15 10. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei der Nachweismethode um die Anwendung des Reflexionsverfahrens handelt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Dialog die Verwendung eines geeigneten Objektivs mit möglichst hoher numerischer Apertur zur Erzielung maximaler Auflösung vorgeschlagen wird.
- 20

12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Dialog die mit dem ausgewählten Objektiv maximal erzielbare Auflösung mitgeteilt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Dialog die unter Zugrundelegung ausgewählter bzw. ermittelter und ggf. bereits eingestellter Systemparameter aktuelle Auflösung mitgeteilt wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Dialog die Anzahl der Pixel pro Bildebene vorgeschlagen wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass die im Dialog einzugebende oder auszuwählende Objekteigenschaft zur Ermittlung der optimalen Bestrahlungsstärke dient.
16. Verfahren nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass die optimale Bestrahlungsstärke bzw. Laserleistung im Dialog vorgeschlagen wird.
17. Verfahren nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass die optimale Bestrahlungsstärke bzw. Laserleistung automatisch eingestellt wird.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Einstellung des Detektionspinhole-Durchmessers ein optimierter Wert im Dialog vorgeschlagen wird, bei dem

die Auflösung der Bildaufnahme bei noch brauchbarem Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Bildaufnahme maximal ist.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass zur Einstellung des Detektionspinhole-Durchmessers ein optimierter Wert im Dialog vorgeschlagen wird, bei dem das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Bildaufnahme bei noch brauchbarer Auflösung der Bildaufnahme maximal ist.
5
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass bei Vorgabe oder Veränderung mindestens eines Systemparameters im Dialog alle diejenigen Systemparameter mitgeteilt werden, die durch die Vorgabe oder Veränderung beeinflusst werden.
10
21. Verfahren nach Anspruch 20, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass mittels Benutzerführung im Dialog mitgeteilt wird, wie unter Zugrundelegung der Vorgabe oder der Veränderung eines Systemparameters eine Bildaufnahme mit bestmöglicher Qualität realisierbar ist.
15
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass mindestens ein für die Aufnahme bzw. Applikation wichtiges Kriterium zu dessen Optimierung vorgebbar ist und dass aufgrund dieser Vorgabe die weiteren Systemparameter im Dialog vorgeschlagen und/oder automatisch eingestellt werden.
20
23. Verfahren nach Anspruch 22, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass es sich bei dem vorgegebenen Kriterium um das zu erzielende Signal-zu-Rausch-Verhältnis handelt.
25

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 23, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass mittels Benutzerführung im Dialog Hilfestellungen oder Lösungen für vorgegebene Problemsituationen angeboten werden.
- 5 25. Verfahren nach Anspruch 24, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass es sich bei den Problemsituationen um die Probleme:
 - „die Probe bleicht zu stark (bei Fluoreszenzobjekten)“ und/oder
 - „die Bilddaten sind verrauscht“ und/oder
 - „die Meßzeit ist zu lange“ und/oder
 - 10 – „die Auflösung ist zu gering“handelt.
26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass unter Zugrundelegung der Hilfestellungen die Optimierung im Dialog durchführbar ist.
- 15 27. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 26, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass die zumindest teilweise voneinander abhängigen Systemparameter mittels Algorithmus bestimmt werden.
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 27, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass die Systemparameter unter Berücksichtigung sich gegenseitig ausschließender Eigenschaften bzw. Einstellungen im Dialog vorgeschlagen und nach Auswahl oder automatisch eingestellt werden.
- 20 29. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 29, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass die Systemparameter unter

Berücksichtigung der Vorgaben aus einem in einer Datenbank abgelegten Expertensystem abgerufen werden.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 29, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass die Systemparameter unter Berücksichtigung der Vorgaben unter Verwendung von Fuzzy-Logic ermittelt und nach Auswahl oder automatisch eingestellt werden.
5
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 30, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass bei Vorgabe und/oder Änderung mindestens eines Systemparameters im Dialog mitgeteilt wird, dass und bejahendenfalls inwiefern die Bildaufnahme im Hinblick auf eine Eigenschaft der Bildaufnahme, so beispielsweise im Hinblick auf die Auflösung, das Sampling, etc., beeinflusst wird.
10
32. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 31, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass dem Benutzer vor, während und/oder nach der Bildaufnahme eine Information hinsichtlich der Qualität der zu erzielenden Bildaufnahme vermittelt wird.
15
33. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 32, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass ein den Benutzer im Dialog führendes Lernprogramm zur optimalen - vorzugsweise objekt- und/oder problemspezifischen - Systemeinstellung und/oder Aufnahmestrategie aktivierbar ist.
20

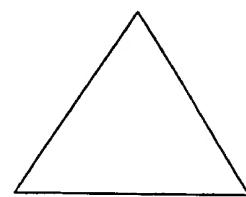
1/2

5

10

maximale
Aufnahmegeschwindigk
eit

15



20

maximale
Auflösung

maximale
Helligkeit

25

Fig. 1

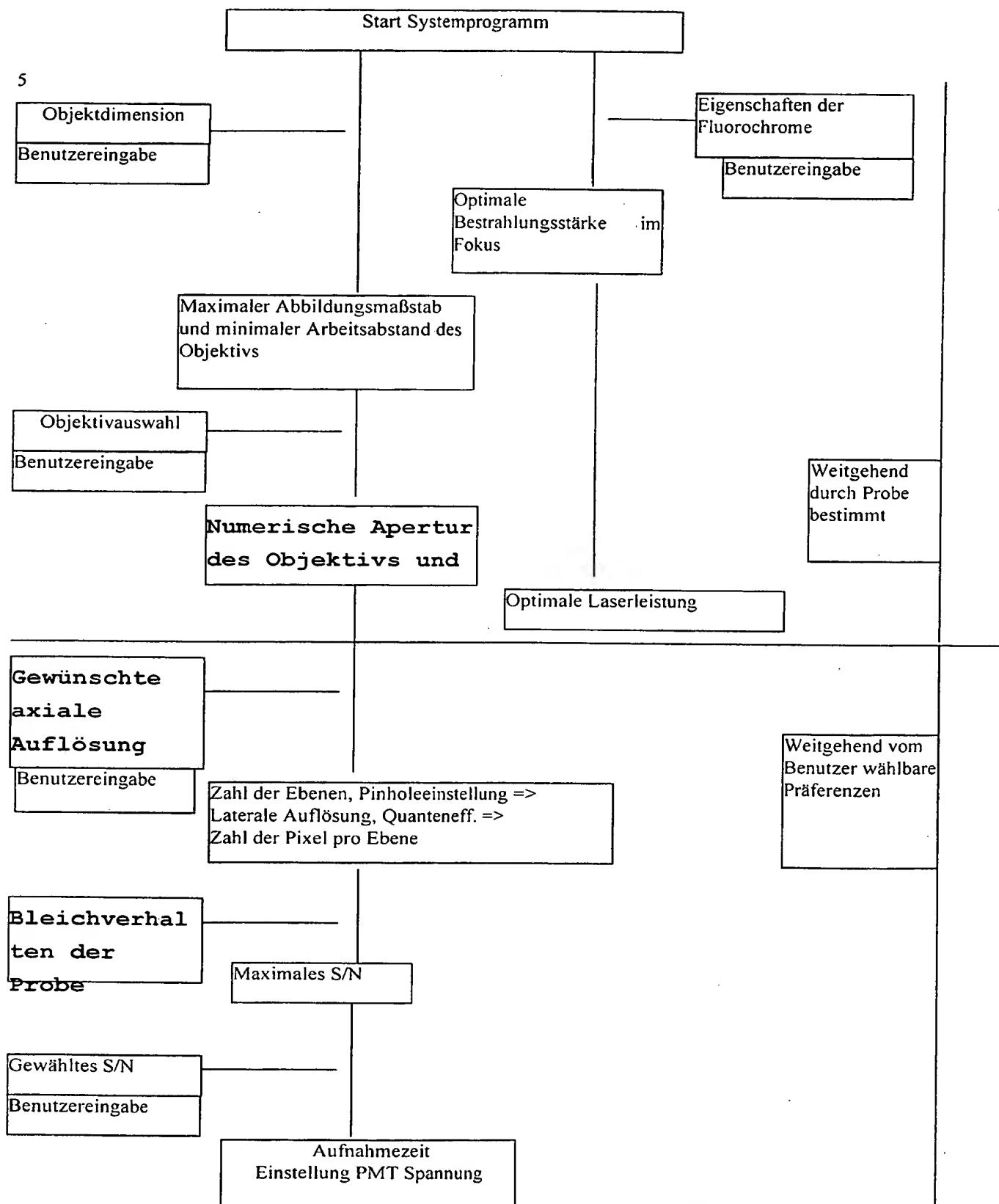


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/03527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G02B21/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G02B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Very High Magnification Optical Laser Microscope" SOLID STATE TECHNOLOGY, vol. 29, no. 4, April 1986 (1986-04), pages 67-68, XP002132755 Washington, New York, USA The whole document ---	1-33
X	WO 95 19552 A (ULTRAPONTE CORP) 20 July 1995 (1995-07-20) page 9, line 26 - line 27 page 308, line 23 -page 309, line 29 figure 1 ---	1-33 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 March 2000

Date of mailing of the international search report

29/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luck, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 99/03527

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BREITMEIER U: "LICHTRASTERMIKROSKOPIE ZUR FLAECHIGEN BEURTEILUNG VON OBERFLAECHEN" MICROTECNIC, CH, AGIFA VERLAG S.A. ZURICH, no. 3, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 28-31, XP000312362 ISSN: 0026-2854 The whole document ---	1-33
X	MOORE C J L ET AL: "A SPATIALLY RESOLVED SPECTRALLY RESOLVED PHOTOLUMINESCENCE MAPPING SYSTEM" JOURNAL OF CRYSTAL GROWTH, NL, NORTH-HOLLAND PUBLISHING CO. AMSTERDAM, vol. 103, no. 1 / 04, 2 June 1990 (1990-06-02), pages 21-27, XP000148174 ISSN: 0022-0248 The whole document ---	1-33
X	TREpte O ET AL: "COMPUTER CONTROL FOR A GALVANOMETER SCANNER IN A CONFOCAL SCANNING LASER MICROSCOPE" OPTICAL ENGINEERING, US, SOC. OF PHOTO-OPTICAL INSTRUMENTATION ENGINEERS. BELLINGHAM, vol. 33, no. 11, 1 November 1994 (1994-11-01), pages 3774-3780, XP000475121 ISSN: 0091-3286 The whole document ---	1-33
X	WO 98 28655 A (BIOPHYSICA TECHNOLOGIES INC) 2 July 1998 (1998-07-02) page 5, line 14 - line 20 page 6, line 11 - line 15 page 14, line 14 -page 15, line 8 ---	1-33
X	"SCANNED PROBE MICROSCOPE WORKSTATION" IBM TECHNICAL DISCLOSURE BULLETIN, US, IBM CORP. NEW YORK, vol. 38, no. 12, 1 December 1995 (1995-12-01), pages 117-122, XP000588089 ISSN: 0018-8689 The whole document ---	1-33
P,X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 12, 29 October 1999 (1999-10-29) & JP 11 183806 A (NIKON CORP), 9 July 1999 (1999-07-09) abstract ---	1-33
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/03527

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 54 211 A (LEICA LASERTECHNIK) 13 August 1998 (1998-08-13) cited in the application -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/03527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9519552 A	20-07-1995	US	5483055 A		09-01-1996
		AU	1728495 A		01-08-1995
		US	5672861 A		30-09-1997
		US	5594235 A		14-01-1997
		US	5783814 A		21-07-1998
WO 9828655 A	02-07-1998	US	5923466 A		13-07-1999
		AU	5603198 A		17-07-1998
		EP	0948754 A		13-10-1999
JP 11183806 A	09-07-1999	NONE			
DE 19654211 A	13-08-1998	WO	9828646 A		02-07-1998
		EP	0950205 A		20-10-1999

INTERNATIONALER SUCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/03527

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 196 54 211 A (LEICA LASERTECHNIK) 13. August 1998 (1998-08-13) in der Anmeldung erwähnt -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/03527

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9519552 A	20-07-1995	US	5483055 A	09-01-1996
		AU	1728495 A	01-08-1995
		US	5672861 A	30-09-1997
		US	5594235 A	14-01-1997
		US	5783814 A	21-07-1998
WO 9828655 A	02-07-1998	US	5923466 A	13-07-1999
		AU	5603198 A	17-07-1998
		EP	0948754 A	13-10-1999
JP 11183806 A	09-07-1999	KEINE		
DE 19654211 A	13-08-1998	WO	9828646 A	02-07-1998
		EP	0950205 A	20-10-1999

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Annehmers oder Anwalts E 0398 WO	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des Internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/ 03527	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/11/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19/11/1998
Annehmer	RECEIVED	
SEP 06 2002 Leica Microsystems Heidelberg GmbH et al. Technology Center 2100		

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Annehmer gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfasst insgesamt **4** Blätter.

Darüber hinaus liegt Ihnen jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die Internationale Recherche auf der Grundlage der Internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - Die Internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der Internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der Internationalen Anmeldung offenbarten Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die Internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
 - in der Internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der Internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der Internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Annehmer eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- wird der vom Annehmer eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Annehmer kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Auseinandersetzung dieses Internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

- wie vom Annehmer vorgeschlagen
- weil der Annehmer selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

RECEIVED
SEP 11 2002
R 280

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/03527

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G02B21/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräzision (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G02B

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzision gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	"Very High Magnification Optical Laser Microscope" SOLID STATE TECHNOLOGY, Bd. 29, Nr. 4, April 1986 (1986-04), Seiten 67-68, XP002132755 Washington, New York, USA das gesamte Dokument ---	1-33
X	WO 95 19552 A (ULTRAPONTE CORP) 20. Juli 1995 (1995-07-20) Seite 9, Zeile 26 - Zeile 27 Seite 308, Zeile 23 - Seite 309, Zeile 29 Abbildung 1 ---	1-33 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

10. März 2000

29/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Luck, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Altenzeichen

PCT/DE 99/03527

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BREITMEIER U: "LICHTRASTERMIKROSKOPIE ZUR FLAECHIGEN BEURTEILUNG VON OBERFLAECHEN" MICROTECNIC, CH, AGIFA VERLAG S.A. ZURICH, Nr. 3, 1. Januar 1992 (1992-01-01), Seiten 28-31, XP000312362 ISSN: 0026-2854 das gesamte Dokument ---	1-33
X	MOORE C J L ET AL: "A SPATIALLY RESOLVED SPECTRALLY RESOLVED PHOTOLUMINESCENCE MAPPING SYSTEM" JOURNAL OF CRYSTAL GROWTH, NL, NORTH-HOLLAND PUBLISHING CO. AMSTERDAM, Bd. 103, Nr. 1 / 04, 2. Juni 1990 (1990-06-02), Seiten 21-27, XP000148174 ISSN: 0022-0248 das gesamte Dokument ---	1-33
X	TREpte O ET AL: "COMPUTER CONTROL FOR A GALVANOMETER SCANNER IN A CONFOCAL SCANNING LASER MICROSCOPE" OPTICAL ENGINEERING, US, SOC. OF PHOTO-OPTICAL INSTRUMENTATION ENGINEERS. BELLINGHAM, Bd. 33, Nr. 11, 1. November 1994 (1994-11-01), Seiten 3774-3780, XP000475121 ISSN: 0091-3286 das gesamte Dokument ---	1-33
X	WO 98 28655 A (BIOPHYSICA TECHNOLOGIES INC) 2. Juli 1998 (1998-07-02) Seite 5, Zeile 14 - Zeile 20 Seite 6, Zeile 11 - Zeile 15 Seite 14, Zeile 14 -Seite 15, Zeile 8 ---	1-33
X	"SCANNED PROBE MICROSCOPE WORKSTATION" IBM TECHNICAL DISCLOSURE BULLETIN, US, IBM CORP. NEW YORK, Bd. 38, Nr. 12, 1. Dezember 1995 (1995-12-01), Seiten 117-122, XP000588089 ISSN: 0018-8689 das gesamte Dokument ---	1-33
P, X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 12, 29. Oktober 1999 (1999-10-29) & JP 11 183806 A (NIKON CORP), 9. Juli 1999 (1999-07-09) Zusammenfassung ---	1-33 -/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/03527**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 196 54 211 A (LEICA LASERTECHNIK) 13. August 1998 (1998-08-13) in der Anmeldung erwähnt _____	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/03527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9519552	A 20-07-1995	US 5483055 A		09-01-1996
		AU 1728495 A		01-08-1995
		US 5672861 A		30-09-1997
		US 5594235 A		14-01-1997
		US 5783814 A		21-07-1998
WO 9828655	A 02-07-1998	US 5923466 A		13-07-1999
		AU 5603198 A		17-07-1998
		EP 0948754 A		13-10-1999
JP 11183806	A 09-07-1999	NONE		
DE 19654211	A 13-08-1998	WO 9828646 A		02-07-1998
		EP 0950205 A		20-10-1999